

Aus dem Institut für Physiologie und Biokybernetik
der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. W. D. Keidel

VERGLEICH VERSCHIEDENER
VOM MITTELOHRRAUM AUS
ZUGÄNLICHER REIZ- UND
ABLEITELEKTRODENPOSITIONEN DES
AUDITIVEN SYSTEMS DER KATZE

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von

Claus Sperl

aus Bad Windsheim

1984



Aus dem Institut für Physiologie und Biokybernetik
der Universität Erlangen - Nürnberg

Direktor: Professor Dr. W. D. Keidel

VERGLEICH VERSCHIEDENER
VOM MITTELOHRRAUM AUS
ZUGÄNGLICHER REIZ- UND
ABLEITELEKTRODENPOSITIONEN DES
AUDITIVEN SYSTEMS DER KATZE

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Claus Sperl
aus Bad Windsheim

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan : Prof. Dr. F. Wolf
Referent : Prof. Dr. P. Finkenzeller
Korreferent : Prof. Dr. W.D. Keidel

Tag der mündlichen Prüfung : 27.02.1984

meinen Lieben

Wenn ich dich wieder sehe, dann ist das wunderbar, denn
du bist die Liebe meines Lebens.

Ich liebe dich, wie ich dich liebe, mit ganzem Herzen,
mit ganzer Seele und mit ganzer Kraft.

Ich liebe dich, wie ich dich liebe, mit ganzem Verstand,
mit ganzer Vernunft und mit ganzer Weisheit.

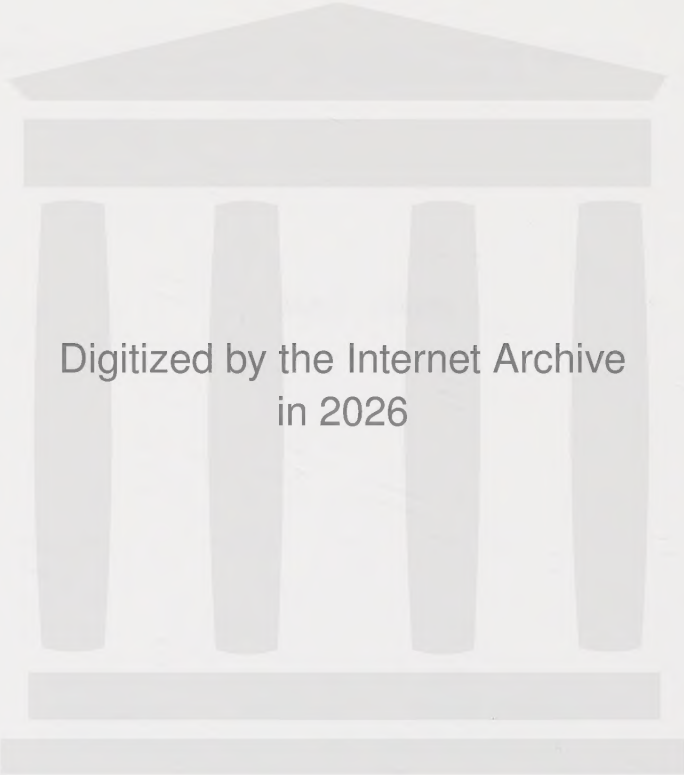
Ich liebe dich, wie ich dich liebe, mit ganzem Willen,
mit ganzer Energie und mit ganzer Leidenschaft.

Ich liebe dich, wie ich dich liebe, mit ganzem Glauben,
mit ganzer Hoffnung und mit ganzer Liebe.

Ich liebe dich, wie ich dich liebe, mit ganzem Leben,
mit ganzer Existenz und mit ganzer Identität.

Ich liebe dich, wie ich dich liebe, mit ganzem Sein,
mit ganzer Essenz und mit ganzer Wirklichkeit.

Ich liebe dich, wie ich dich liebe, mit ganzem Ich,
mit ganzer Persönlichkeit und mit ganzer Individualität.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I N H A L T

1	EINLEITUNG	5
2	METHODIK	7
3	AKUSTISCHE STIMULATION	15
3.1	ABLEITUNG AKUSTISCH EVOZierter POTENTIALE VOM PRIMÄREN AKUSTISCHEN CORTEX	15
3.1.1	NOTWENDIGKEIT UND PROBLEMATIK DES CORTICALEN INDIKATORS	16
3.1.2	INTENSITÄTSABHÄNGIGKEIT CLICK-EVOZierter POTENTIALE	18
3.2	ABLEITUNG VOM RUNDEN FENSTER	19
3.2.1	EINFLUSS DER VERSUCHSANORDNUNG AUF DIE CORTIKAL EVOZierten POTENTIALE	19
3.2.2	INTENSITÄTSABHÄNGIGKEIT	20
3.2.3	EINFLUSS DER ABLEITELEKTRODENPOSITION AUF DAS SUMMENAKTIONSPOTENTIAL	22
3.3	ABLEITUNG CLICKEVOZierter POTENTIALE VOM HÖRNERV	24

4	ELEKTRISCHE STIMULATION	26
4.1	ELEKTROSTIMULATION AM RUNDEN FENSTER	27
4.1.1	ABHÄNGIGKEIT DER SCHWELLENSTROMSTÄRKE VON DER POLARITÄT DES STROMREIZES	27
4.1.2	INTENSITÄTSABHÄNGIGKEIT DER POTENTIALE VOM REIZSTROM	29
4.1.3	ÄQUIVALENTE AKUSTISCHE UND ELEKTRISCHE REIZPA- RAMETER BEZÜGLICH GLEICHER P_1 -DEFLEKTION	29
4.1.4	ABLEITUNG VOM HÖRNERV - COMPUTERUNTERSTÜTZTE REIZARTEFAKTELELIMINATION	32
4.2	ELEKTROSTIMULATION DES HÖRNERVEN	33
4.2.1	BESTIMMUNG DER SCHWELLENSTROMSTÄRKE	33
4.2.2	ABHÄNGIGKEIT DER CORTICALEN POTENTIALMUSTER VOM REIZSTROM	34
4.2.3	ABHÄNGIGKEIT DER CORTICALEN POTENTIALMUSTER VOM REIZORT	36
4.3.	ELEKTROSTIMULATION MIT EINER ELEKTRODE AN DER MEDIALEN WAND DER COCHLEA	38
5	DISKUSSION	40
6	ZUSAMMENFASSUNG	43
7	LITERATURVERZEICHNIS	45

EINLEITUNG

Seit VOLTA's eindrucksvollem Selbstexperiment im frühen 19. Jahrhundert ist bekannt, daß Hörsensationen neben der adäquaten Vermittlung über den Schalldruck oder entsprechender Vibrationen auch durch geeignete Einwirkung von elektrischem Strom zustande kommen.

Volta steckte sich rechts und links jeweils einen Metallstab in den äußeren Gehörgang. Diese Elektroden verband er mit einer elektrolytischen Zelle (ca. 50 V). Sein Erlebnis beim Einschalten des elektrischen Gleichstroms war gleich dem eines Schlages auf den Kopf, gefolgt von einem Geräusch, das dem einer kochenden viskösen Flüssigkeit ähnlich war (nach einer Mitteilung an die Royal Society im Jahre 1800). Dies war das erste bekannt gewordene Experiment über die Vermittlung von Höreindrücken durch elektrischen Strom.

Heute gelingt es durch verbesserte Operationstechniken und technisch - apparative Möglichkeiten mit Elektroden bis in die unmittelbare Nähe der Reiztransformations-, Reizleitungs- und Reizverarbeitungssysteme des Gehörs vorzudringen. Jedoch können sich nach Ergebnissen von SIMMONS (1967), SCHINDLER (1974, 1975, 1976), CLARK (1975) bei Positionierung der Elektroden in der Scala tympani der Basalwindung nach Wochen bzw. Monaten Verlust der Haarzellen und Atrophie der Tektorialmembran und des Cortiorgans in allen Windungen ergeben (DILLIER, SPILLMANN, 1978). Die chronische Implantation von kleinen Elektroden im Hörnerv ist nach SIMMONS (1966) möglich, ohne daß Infektionen, Nervdegenerationen oder sonstige pathologische Gewebsreaktionen auftreten.

Demnach erweist sich auch der Zugang via rundes Fenster mit einer Elektrode in der Scala tympani (MICHELSON 1971;



MICHELSON et al. 1973; MERZENICH et al. 1974, 1977; HOUSE et URBAN 1973; HOUSE 1974, 1975, 1976; BRACKMAN 1976) wegen der zu erwartenden weiter oben erwähnten Schädigungen der Innenohrstrukturen als problematisch. Elektrodenplatzierungen, die die Eröffnung der Innenohrräume vermeiden, umgehen diese Schwierigkeiten (BANFAI 1978).

Nach Untersuchungen von WACHSMUTH (1982) ist nur bei Respektierung der Peri- und Endolymphräume des Innenohrs mit einer erfolgreichen chronischen Stimulation zu rechnen. Ohne die Cochlea-Restfunktion zu stören oder degenerative Prozesse auszulösen sind demnach Elektroden zur Stimulation des Gehörs am günstigsten im Mittelohrraum zu platzieren.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen bei der Katze verschiedene vom Mittelohrraum aus zugängliche Elektrodenpositionen einander gegenübergestellt werden.

Während man beim Patienten den Reizerfolg durch Befragung über die Empfindung feststellen kann, ist man bei der Katze auf die Messung der Aktivität der Hörbahn nach der Elektrostimulation angewiesen. Diese erlaubt analog dem Verfahren in der objektiven Audiometrie (KEIDEL 1961, 1976b) einen gewissen Rückschluß auf die evozierte Sensation.

METHODIK

Zur Untersuchung des akustischen Systems der Katze wurden Potentiale der Hörbahn aufgezeichnet, evoziert sowohl mit akustischen Clicks als auch mit elektrischen Strompulsen (an drei verschiedenen Reizorten: Rundes Fenster, dünngeschliffene Cochleawand, Hörnerv).

Die Ableitung der cortikalen Potentiale erfolgt über chronisch im primären akustischen Hirnrindenfeld implantierte Elektroden. Diese sind als Satz zu vier Stück aufgebaut (siehe Abb.1) und bestehen aus teflonisoliertem Edelstahl von 70 μ m Durchmesser in äquidistanter Anordnung mit ca. 2 mm Abstand gegeneinander. Ihre aktiven Enden sind auf einer Länge von ca. 0.8 mm von der Isolation befreit und elektrolytisch auf ca. 5 μ m angespitzt. Eingebettet in einen laminierten Epoxydharzträger, fungiert dieser gleichzeitig als Platzierungs- und Fixationselement bei der Implantation. Als Gegenelektrode dient eine Spirale ebenfalls aus teflonisoliertem Edelstahl mit einem 1 cm langen blanken Ende. Zum elektrischen Anschluß sind die Elektroden mit handelsüblichen Steckkontakten versehen.

Die cortikalen Ableitelektroden werden ca. einen Monat vor der Platzierung der Reizelektroden chronisch implantiert (Einheilen der Elektroden, Abschwellen des Hirnödems.)

Dazu wird der Kopf der anästhesierten Katze in einem atraumatischen Kopfhalter fixiert. Nach einem medianen Sagittalschnitt wird die Galea nebst Ansatz des m.temporalis subperiostal nach lateral mobilisiert und so die Schädelkalotte über dem Bereich des primären akustischen Hirnrindenareals dargestellt. Nach vorsichtigem Umfräsen des Knochendeckels unter Kühlung mit physiologischer Kochsalzlösung wird dieser abgehoben, der sterile Ableitelektrodensatz ca. 0.8 mm tief in den gyrus

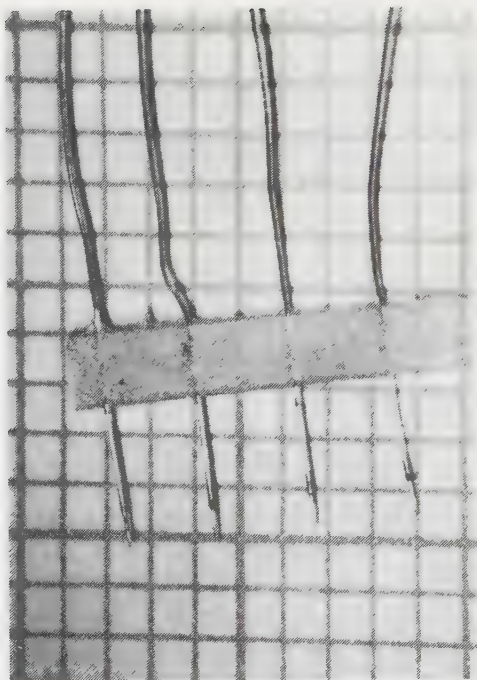


Abb.1 Cortikaler Ableitelektrodensatz

Vier teflonisierte Edelstahldrähte sind äquidistant in einen laminierten Epoxydharzträger eingegossen. Der Träger ist ca. 2 mm von den metallisch blanken Spitzen abgesetzt. Diese sind auf einer Länge von 0.8 mm abisoliert und elektrolytisch angespitzt.

ectosylvius eingebracht und nach Aussparung des Platzbedarfs für den Elektrodenhalter wieder aufgelegt. Mit Paladur (R) Klebstoff wird der Elektrodenhalter und der Knochendeckel danach gegen den Rand der Trepanationsöffnung fixiert.

Die Anschlüsse der Elektroden führen subkutan zu einem handelsüblichen Steckanschluss, der in einem Halter aus Silber-

blech befestigt ist. Dieser ist wiederum an vier Stellen mit der Schädelkalotte verdrahtet und bildet so eine stabile Einheit, was sich für einen längeren Meßzeitraum als erforderlich erweist.

Nach einer Wundheilungsphase ist mit einer bindegewebigen Einscheidung der Elektrodenspitzen zu rechnen, wie eine spätere Sektion ergab. Nach einem histologischen Befund von FELLNER (1982) ist bei einem derartigen Vorgehen im umgebenden Hirngewebe in einer Entfernung von ca. 0.1 mm vom Einstichkanal im Mikroskop keine erkennbare Abnormität mehr festzustellen.

Mit der Aufzeichnung von akustisch evozierten Potentialen konnte man die richtige Lage der Elektroden, sowie deren Stabilität über einen längeren Zeitraum verifizieren. Auch waren Vergleiche mit früher durchgeführten Versuchen möglich.

Die Lage des Ableitelektrodensatzes im primären akustischen Hirnrindenareal der Katze ist in Abb.2 gezeigt. In Übereinstimmung mit FELLNER (1982) wurden an den einzelnen Ableitorten entsprechende, charakteristische Potentialmuster bestimmt. Im Weiteren wird das signifikante von Elektrode 1 abgeleitete EEG zur Bewertung des Reizerfolgs beurteilt.

Vor der Herstellung der Reizelektroden war es zunächst erforderlich, sich mit den anatomischen Verhältnissen der vorgesehenen Elektrodenpositionen vertraut zu machen. Der Zugang durch die Bulla der Katze war durch die gleichzeitige Positionierungsmöglichkeit der Nervelektroden vorgegeben (siehe FELLNER, 1982). Von dort aus sind auch das runde Fenster (fenestra cochleae) und die mediale Wandung der Paukenhöhle (cavum tympani), als vorgesehene Stimulationsorte unter dem Operationsmikroskop gut einzusehen.

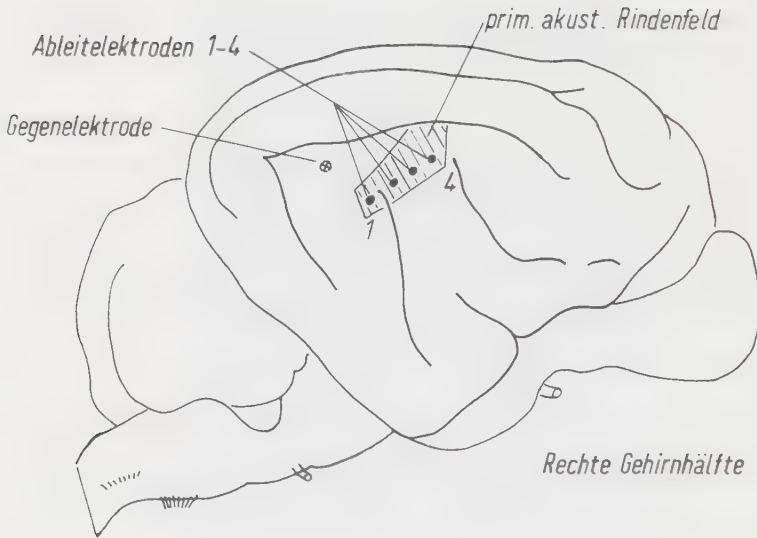


Abb.2 Rechte Gehirnhälfte der Katze

Lage der vierfachen Ableitelektrode in A 1 und der Gegenelektrode subdural in einer akustisch stummen Region. Schraffiert das primäre akustische Hirnrindenfeld (MERZENICH et al. 1979). Abb. aus Diss. FELLNER (1982)

Die Elektrode zum Auflegen auf das runde Fenster wurde ringförmig gestaltet. Aus teflonisoliertem Edelstahldraht von 70 μ m Durchmesser ist die aktive Elektrode auf ca. 1.4 mm Länge abisoliert und zu einem Ring von 0.5 mm Durchmesser gebogen, dessen scharfkantiges Ende zum ableitenden Draht gerichtet ist, um die empfindliche Membrana tympani secundaria beim Anlegen nicht zu verletzen. Weiterhin sollte diese Form deren Ausgleichsbewegung bei akustischer Anregung möglichst wenig beeinträchtigen.

Die Gegenelektrode wurde als flache Spirale aus dem gleichen Material hergestellt. Mit zwei Windungen und einer blanken Drahtlänge von etwa 7 mm bei einem Durchmesser von etwa 1 mm hatte sie eine etwa fünf mal größere Oberfläche als die "heiße Elektrode".

Für die anderen Stimulationsorte der Cochlea (extramural, intramural, ductus cochlearis) konnte die gleiche Elektrodenform wie am runden Fenster benutzt werden. An sie waren beim Anlegen, insbesondere an die häutige Schnecke, dieselben Forderungen zu stellen.

Der im Hörnerv zu platzierende Elektrodensatz besteht aus vier teflonisolierten Edelstahlelektroden (siehe Abb.3), deren ca. 0.6 mm blanken Enden elektrolytisch auf ca. 5 μ m angespitzt wurden. Die Dimensionen sind dem Durchmesser des Hörnerven angepaßt, der im meatus acusticus internus der Katze etwa 1 mm beträgt, bei etwa derselben Längsausdehnung.

Die Elektroden am runden Fenster und am Hörnerven werden sowohl zur elektrischen Stimulation, als auch zur Ableitung von evozierten Potentialen verwendet - mit der früher gemachten Einschränkung die Innenohrräume nicht zu verletzen. Die Integrität der Hörbahn kann während der gesamten Versuchsdauer mit akustischen Zwischenkontrollen geprüft werden-mit der Möglichkeit Einflüsse der Versuchsanordnung auf das Ableitergebnis zu erkennen. Es ist allerdings zu berücksichtigen, daß bei einer Funktionserhaltung der Cochlea bei elektrischer Anregung elektrophonische Effekte nicht auszuschließen sind (SIMMONS und GLATTKE, 1972).

Bei den Anregungsformen beschränkte man sich im elektrischen Fall auf den monopolaren Strompuls, im akustischen Fall auf

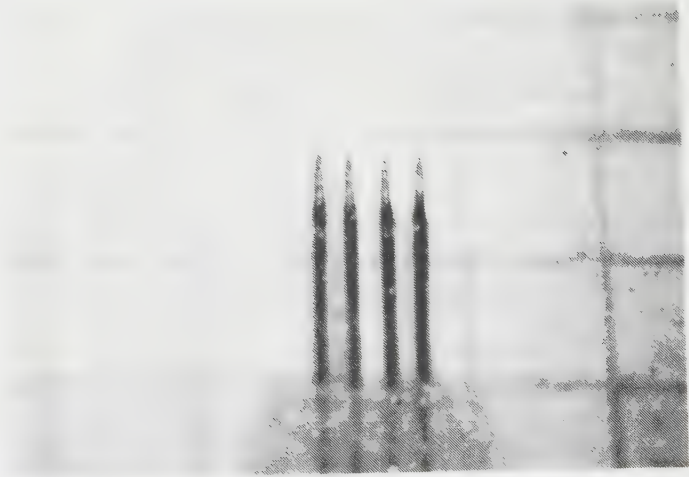


Abb.3 Nervelektroden

Grundsätzlicher Aufbau wie Ableitelektrode in Abb.1
Hier haben die Edelstahldrähte ($\varnothing 70 \mu\text{m}$) einen Abstand von $250 \mu\text{m}$. Die Spitzen sind auf ca. 0.6 mm abisoliert und elektrolytisch auf wenige μm angespitzt.

den Click. Zur Ermittlung von evozierten Potentialen ist der zeitliche Rahmen von Reiz und Aufzeichnung der Antworten genauestens einzuhalten. Während man bei stark überschwelligen Reizen schon in der Originalaufzeichnung relative Spannungsmaxima über dem Spontan-EEG ausmachen kann, gelingt dies bei schwächerer Erregung erst nach mehrmaligem Aufsummieren der unter gleichen Bedingungen gewonnenen Antworten. Das Spontan-EEG mittelt sich dabei teilweise heraus. Bei n^2 Mittelungsschritten vergrößert sich dabei der Störabstand zum Nutzsignal um den Faktor n (FINKENZELLER, 1969). Die zeitliche Koordination zwischen Reiz, Ableitung, Aufzeichnung und Summierung der Daten wird von einem Computer gesteuert.

Ein Schema der zur Messung verwendeten Versuchsanordnung ist in Abb.4 dargestellt. Die Grobgliederung umfaßt die Funktionsblöcke Tonreiz, elektrischer Reiz, Ableitung, sowie deren zeitliche und funktionelle Steuerung durch den Computer.

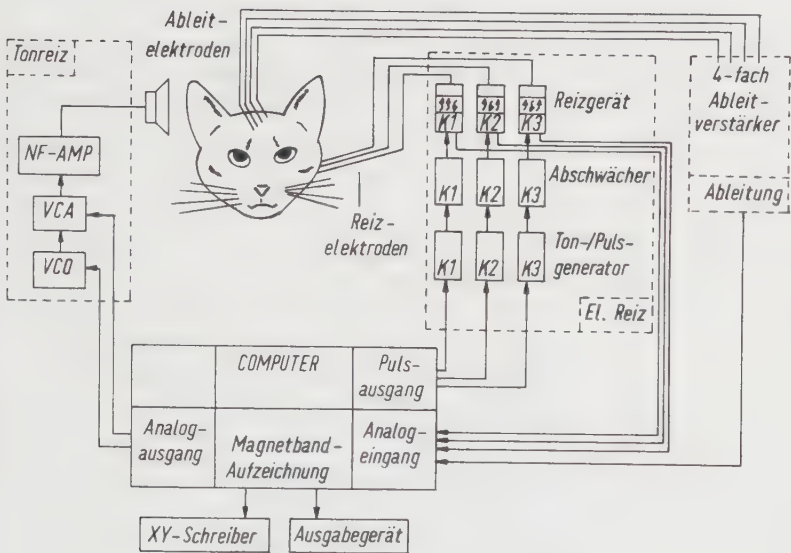


Abb.4 Schematische Versuchsanordnung

Akustische Clickreize und elektrische Pulse können während einer frei wählbaren Sweepdauer einzeln, oder getrennt nacheinander abgerufen werden. Die zeitliche Abfolge von Reiz, Ableitung und deren Aufzeichnung wird vom Computer Programm gesteuert; Abb. aus Diss. FELLNER (1982).

Dieser koordiniert die zeitliche Abfolge von Stimulation und Aufzeichnung der evozierten Antworten mit Abspeicherung der Meßdaten auf Digitalband. Im Programm sind Modifikationen während der Versuchsdurchführung möglich, was für den akuten Ver-

such von Vorteil ist. Die Meßdaten sind per Programm auswertbar und die Ergebnisse können über Sichtschirm oder Digitalplotter ausgegeben werden.

Die adäquate Reizform des Hörorgans ist der Schall. Eine kurze Schalldruckschwankung - der Click - beinhaltet gemäß seiner Fourierzerlegung sämtliche vom Gehör auswertbaren spektralen Frequenzanteile. In der physiologischen Akustik wird der Click deswegen häufig als einfacher Testreiz für das komplexe System des Gehörs angewandt. Wegen der bekannten frequenzselektiven Organisation der Einzelfasern des n. acusticus (VIII Hirnnerv) ist nach Clickstimulation eine Erregung des gesamten Hörnerven zu erwarten. Die Neuronenaktivität während der Reizfortleitung und Reizverarbeitung wird anhand der dabei auftretenden Reaktionspotentiale beurteilt, die vom runden Fenster, dem Hörnerv und vom primären akustischen Cortex abgeleitet werden. Der Abschnitt der Hörbahn zwischen dem Hörnerv im porus acusticus internus und der Hirnrinde wird hier als "Black Box" betrachtet - mit der Eingangsgröße (Ursache) = Click und der Ausgangsgröße (Wirkung) = evoziertes Potential. Zur Verringerung der Reizeinstreuung in die abgeleitete Potentialantwort werden Reiz und Ableitort möglichst weit voneinander entfernt. Die Ableitung vom contralateralen primären akustischen Cortex ist aufgrund der Projektion der Schnecke auf beide Großhirnhemisphären möglich. Entsprechende Fasern der Hörbahn kreuzen zur Gegenseite auf Höhe der dorsalen und ventralen Cochleariskerne, sowie der colliculi inferiores.

3.1 Ableitung akustisch evozierter Potentiale vom primären akustischen Cortex

Zur Gegenüberstellung der Ableitergebnisse von anderen Orten der Hörbahn, sowie der Reaktion auf elektrische Stimulation (Kap. 4), ist es zunächst erforderlich, die Antwort auf akustische Stimulation zu bestimmen.

3.1.1 Notwendigkeit und Problematik des corticalen Indikators

Im Tierexperiment ist man auf eine objektivierbare Beurteilung des Reizerfolgs angewiesen. Antrainierte reizbedingte Verhaltensweisen können diese Anforderung erfüllen. Abfragbar sind diese jedoch im Anästhesiestadium nicht mehr. Die vorgegebene Aufgabenstellung konnte im Rahmen dieser Arbeit nur am narkotisierten Tier gelöst werden. So ist die Aufzeichnung von evozierten Potentialen eine probate Möglichkeit den Reizer-

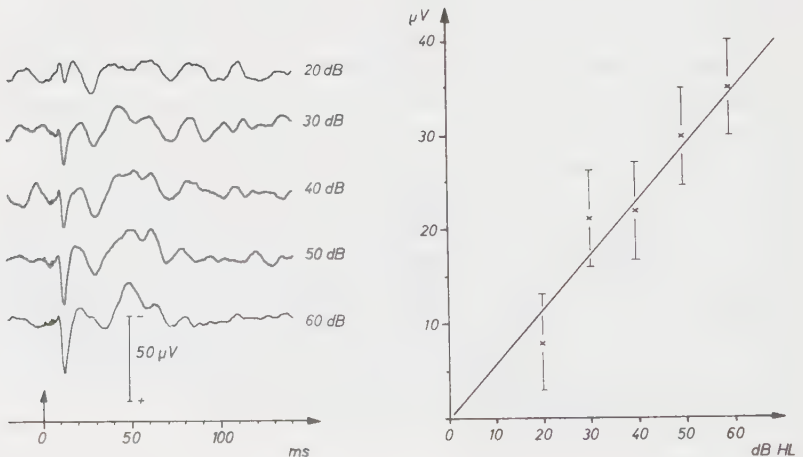


Abb.5 Intensitätsabhängigkeit von Click-evozierten Potentialen.

links: Reaktionspotentiale abgeleitet mit einer in A1 chronisch implantierten Elektrode bei Schallstärken von 20-60 dB HL (Ableitung gemäß EEG-Norm: positive Potentialänderungen nach unten aufgetragen).

rechts: Amplitudenzunahme der P₁-Welle in Abhängigkeit vom Schalldruck. Lineare Abhängigkeit vom Logarithmus des Schalldrucks (Fehlerbalken kennzeichnen die Schwankungsbreite des Spontan-EEG's).

folg objektiv zu beurteilen; eine detaillierte Aussage über die Hörempfindung kann im Tierexperiment ohnehin nicht erwartet werden.

Die Ableitung der evozierten Potentialantworten erfolgt mit chronisch implantierten Elektroden vom primären akustischen Cortex. Mit der chronischen Implantation kann zunächst die richtige Lage der Elektroden und die Stabilität der gemessenen Potentiale verifiziert werden. Die Lage des primären akustischen Cortex wird üblicherweise anhand von Landmarken auf dem Muster der Hirnwindungen (gyri und sulci) der Gehirnoberfläche beschrieben. Diese Landmarken sind jedoch von Tier zu Tier verschieden. Selbst die Lage des primären akustischen Cortex A1 variiert in Bezug auf diese Landmarken (MERZENICH et. al 1979), sodaß eine Verifikation unumgänglich ist.



Abb.5a Ausschnitt der rechten Gehirnhälfte der Katze. Der Pfeil markiert die Einstichstelle der Ableitelektrode.

Die Lage der Ableitelektrode in unserem Fall ist in Abb.5a festgehalten (an der Einstichstelle ist keine pathologische Veränderung zu erkennen).

Aus der Lagevarianz von A1 folgt, daß der Vergleich verschiedener Reizpositionen nur anhand einer festen cortikalen Ableitung sinnvoll ist. Akustisch evozierte Potentiale in A1 zeigen nach MERZENICH (1976) meist ein ausgesprochenes "on"-Verhalten.

3.1.2 Intensitätsabhängigkeit click-evozierter Potentiale

Dem Ohr der anästhesierten Katze werden in der Versuchsanordnung nach Kap.2 Clicks von 0.5 ms Dauer mit Schallstärken von 20 - 60 dB HL angeboten. Die von einer chronisch in A1 implantierten Elektrode abgeleiteten Reaktionspotentiale zeigt Abb.5 (links). Eine erste cortikale Antwort ist nach ca. 9 ms in Form einer kleinen Negativierung zu messen. Ihr folgt mit einer Latenz von 10 ms (auf den Reiz) ein prominenter positiver Peak P_1 . Der folgende N_2 - P_2 -Wellenzug scheint reizamplitudenunabhängig in sämtlichen evozierten Antworten enthalten zu sein. Nach EEG-Norm werden positive Potentialänderungen nach unten aufgetragen. Die Bezeichnung der einzelnen Potentialanteile wird nach einem Vorschlag von KEIDEL vorgenommen. Demnach entspricht der ersten negativen Welle: N_1 , der zweiten N_2 usw; die positiven Deflektionen werden mit P_1 , P_2 usw. bezeichnet. Die tiefgestellten Indizes beziehen sich auf frühe Potentialanteile, die wir ausschließlich bewerten werden. Ist die Zuordnungsmöglichkeit nicht (ganz) eindeutig, wird der entsprechende Wellenzug mit P = Peak gekennzeichnet und die Latenzzeit angegeben z.B. P_{10ms} = relatives Spannungsmaximum mit 10 ms Latenz auf den Reiz.

Die Auswertung der Amplitudengrößen der positiven Deflektion

P_1 im Diagramm Abb.5 (rechts) zeigt deren logarithmisches Anwachsen mit dem Schalldruck der Clicks. Eine lineare Extrapolation ergibt unter Berücksichtigung des Grundrauschanteils (Fehlerbalken) des stochastischen EEG's die Hörschwelle. Sie zeigt gute Übereinstimmung mit den bisherigen am Institut für Physiologie und Biokybernetik (Prof. KEIDEL) gewonnenen Ergebnissen.

3.2 Ableitung vom runden Fenster

Nach ipsilateraler Click-Stimulation werden am runden Fenster (membrana tympani secundaria) die evozierten Potentiale registriert. Zur Ableitung der Potentialantworten wird eine ringförmige Elektrode auf die membrana tympani secundaria mit Mikromanipulatoren aufgelegt; die Gegenelektrode befindet sich auf der Schleimhaut des knöchern vorgewölbten Randwulstes des runden Fensters gegenüber dem ovalen (fossula fenestra cochleae). Der Zugang zum Mittelohrraum erfolgt durch die eröffnete Bulla der Katze.

3.2.1 Einfluß der Versuchsanordnung auf die cortical evozierten Potentiale.

Durch die Eröffnung der Bulla ändert sich der Schallwellenwiderstand des Mittelohrs. Das Auflegen einer Elektrode auf die Membran des runden Fensters kann deren Ausgleichsbewegung bei akustischer Anregung behindern. Eine ringförmige Gestaltung der Elektrode soll diese Störung so gering als möglich halten. Um einen möglichen Einfluß der Versuchsanordnung zu erkennen, werden vor und nach dem Eröffnen der Bulla die cortical evozierten Potentiale gemessen (Abb.6). Die frühen Wellen

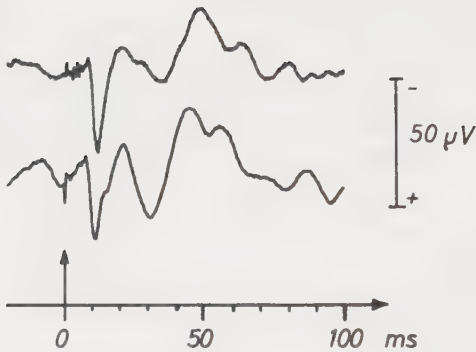


Abb.6 Clichevozierte gemittelte Potentiale aus A1
(Reiz 60 dB HL)

oben: vor Versuchsbeginn

unten: mit eröffneter Bulla und am runden Fenster aufgelegter
Elektrode

mit einer Latenz bis zu 30 ms zeigen keine Unterschiede, eine Beeinflussung der peripheren Hörbahn ist damit ausgeschlossen. Der Unterschied in der Amplitude von P_{30ms} dürfte auf eine unterschiedliche Narkosetiefe zurückzuführen sein, da beide Messungen in einem Abstand von 80 Minuten erfolgten.

3.2.2 Intensitätsabhängigkeit

Mit der oben beschriebenen Versuchsanordnung (ringförmige Elektrode auf dem runden Fenster, Gegenelektrode am Rand des runden Fensters) wurden Summenaktionspotentiale des Innenohrs aufgezeichnet. Auf Grund unterschiedlicher Amplituden- und Latenzcharakteristika in Abhängigkeit von der Schallstärke der

Clicks läßt sich das Ableitergebnis in einen Mikrofonpotentialanteil (MP) und einen Nervaktionspotentialanteil (NAP) zerlegen. Für Schallstärken der applizierten Clicks von 10-40 dB HL sind in Abb.7 (links) die multiphasischen Potentiale dargestellt.

Der Reiz ist durch einen Rechteckimpuls markiert, der in den Ableitungen darüber als Einstreuung des Triggersignals für den Tonreiz zu erkennen ist. Dem N_1 -Potentialanteil mit einer festen Latenz von 0.9 ms folgt eine N_2 -Welle, deren Latenz sich für das NAP in charakteristischer Weise mit wachsender Schallstärke verringert (1.9 - 1.6 ms).

Die Abhängigkeit der Amplitude von der Schallstärke der Clicks für zwei ausgewählte Peaks $P_{0.9ms}$ bzw. $P_{1.6ms}$ zeigt deren unterschiedliches Verhalten (Abb. 7 rechts): $P_{0.9ms}$ wächst linear mit dem Schalldruck, während $P_{1.6ms}$ eine logarithmische Abhängigkeit zeigt (man beachte den logarithmischen Maßstab der Abszisse!). Diese logarithmische Amplitudenabhängigkeit und die Latenzvarianz sind Kennzeichen des NAP - linearer Amplitudenzuwachs mit der Schallstärke und Latenzinvarianz kennzeichnen das MP, das die gleiche Zeitdauer wie der Reiz hat. Demnach handelt es sich hier offensichtlich um das Summenaktionspotential beider, wobei das NAP das MP um den Faktor 10 übersteigt. Zudem konnte gezeigt werden, daß nach Invertierung der Clicks auch das MP seine Polarität wechselt, während das NAP gleich bleibt.

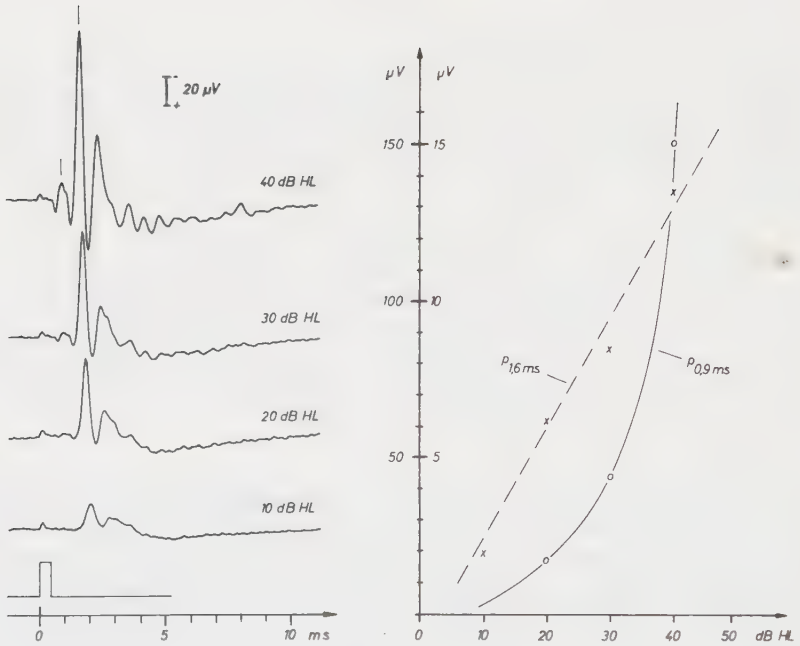


Abb.7 Amplitudenabhängigkeit von Mikrophonpotential und Nervaktionspotential abgeleitet am runden Fenster.

links: Aufzeichnung vom runden Fenster mit einer Edelstahlelektrode bei verschiedenen Schallstärken. Das Mikrophonpotential N_1 (0.9 ms) bleibt latenzinvariant während der Anteil N_2 (1.6 - 1.9 ms) eine Latenzverschiebung von 0,3 ms zu früheren Werten aufweist.

rechts: Diagramm der Amplitudenabhängigkeit von Mikrophon- und Nervaktionspotential. Das MP wächst linear mit dem Schalldruck (durchgezogene Kurve, logarithmischer Maßstab!) während das NAP eine logarithmische Abhängigkeit zeigt (gestrichelte Kurve).

3.2.3 Einfluß der Ableitelektrodenposition auf das Summenaktionspotential.

In Kapitel 3.2.2 wurden die am runden Fenster gemessenen Summenaktionspotentiale beschrieben. Auf Grund der Größe und des

Abstands der Ableitelektroden handelt es sich um eine monopolare Ableitung: die "indifferente" Gegenelektrode hat eine etwa 5 mal größere Oberfläche als die "heiße" Meßelektrode auf der Membran des runden Fensters. Verwendet man als "indifferente" Gegenelektrode die der corticalen Ableitung (wie in Kap. 3.1), ist ein vollkommen gleichartiges Antwortmuster aufzuzeichnen, das sich nur in der Amplitude unterscheidet (s. Abb.8). Das

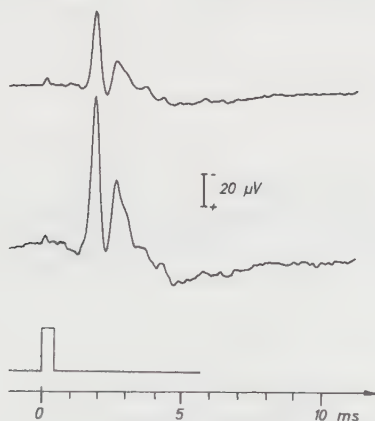


Abb.8 Lage der Gegenelektrode bleibt ohne Einfluß auf die Form der abgeleiteten Potentiale vom runden Fenster.

oben: Gegenelektrode am Rand des runden Fensters.

unten: Gegenelektrode in einer akustisch stummen Region der Hirnrinde (Click 20 dB HL, 0.5 ms).

läßt darauf schließen, daß man im ersten Fall nur einen Teil des von der Gesamterregung erzeugten Potentialfeldes aufgezeichnet hat. (Zur Überprüfung: der elektrische Reizartefakt ist in beiden Fällen gleich groß). Entsprechend der Annahme von RANKE und Mitarb. (1953), daß die Gesamterregung als "Integralvektor" dargestellt werden kann, legt dies die Vermutung nahe, daß entweder auf Grund des geringen Elektrodenabstands keine größere Potentialdifferenz vom Gesamtfeld abgegriffen

werden konnte oder die räumlich Orientierung der Ableitelektroden nur eine Teilregistrierung ermöglicht hat. Allein schon die Tatsache, daß mit der Positionsänderung der Gegenelektrode keine musterverfälschenden Einflüsse auf die abgeleiteten Potentiale erfolgen, zeigt deren Tauglichkeit als Bezugsselektrode für die Ableitung von akustisch evozierten Potentialen. Die corticale Gegenelektrode liegt damit offensichtlich in einer akustisch stummen Region der Hirnrinde, die keinen Beitrag zum akustisch evozierten Potential liefert.

3.3 Ableitung Clickevozierter Potentiale vom Hörnerv

Die Ableitung erfolgt mit einer Semimikroelektrode (s. Kap.2 Abb.3), die sich im Extrazellulärraum des Hörnerven im hirnnahen Abschnitt des (ipsilateralen) porus acusticus internus der Katze befindet. Die Gegenelektrode der unipolaren Anordnung ist im m. temporalis angebracht. Nach ipsilateraler Stimulation mit Clicks von 0.5 ms Dauer und einer Schallstärke von 70 dB HL konnte mit der MeBelektrode ein multiphasisches Summenaktionspotential (s. Abb.9) abgeleitet werden. Die Aufzeichnung wird ohne Artefaktausblendung vorgenommen. In Abb.9 markiert ein Rechteckpuls Reizbeginn und Reizdauer der Clicks.

Unmittelbar nach Reizbeginn ist die Einstreuung der Spannung am Hochtöner (Lautsprecher) in den Ableitkanal zu bemerken. Das Mikrophonpotential ist nach 0.9 ms deutlich zu erkennen, während das NAP, das man in dem Zeitraum von 1.6 bis ca. 2 ms erwartet mit einer geringfügigen Potentialschwankung kaum auszumachen ist. Mit einer Latenz von 2-4.5 ms müssen die darauffolgenden Antwortpotentiale wohl als frühe Hirnstammpotentiale gedeutet werden.

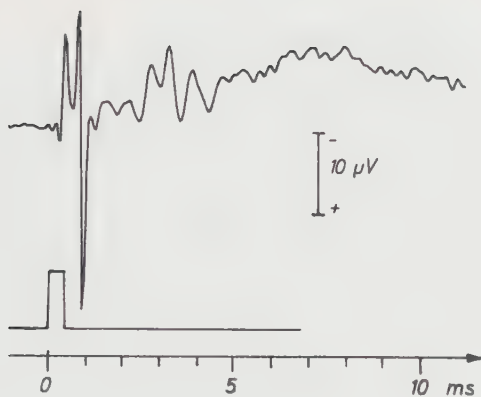


Abb.9 Summenaktionspotentiale abgeleitet vom Hörnerven der Katze nach Clickstimulation. Unmittelbar nach Reizbeginn Einstreuung der Spannung am Lautsprecher. Nach ca. 0.9 ms ist das Mikrophonpotential deutlich zu erkennen.

Ausgehend von den Grundlagen der Nervenphysiologie, wird ein Aktionspotential von einer Nervenzelle dann ausgelöst, wenn die Differenz zwischen intrazellulärem und extrazellulärem Potential d.h. die Potentialdifferenz über der Zellmembran einen bestimmten Minimalwert (Schwellenwert) unterschreitet. Unterschwellige Reize führen zur "local response". Das intrazelluläre Potential wird durch neurale Reizsummation (Summationspotential) sowie durch Bahnungs- und Hemmungseffekte verändert. Das extrazelluläre Potential wird im cochlearen Bereich durch das Mikrophonpotential modifiziert (FINKENZELLER, 1973). Auch mit künstlichen Stromreizen kann man die zur Auslösung von Aktionspotentialen notwendige Potentialänderung bewirken. Dabei ist die lokale, am erregbaren Gewebe wirksame Stromdichte neben der Zeitdauer, der Anstiegssteilheit und der Polarität des Stromreizes von entscheidender Bedeutung für den Reizerfolg - nicht der absolute in den Elektroden fließende Strom (LULLIES, 1973).

Die Stromdichteverteilung ist weiterhin noch von der Elektrodengeometrie und der unterschiedlichen Leitfähigkeit der durchströmten Gewebsbezirke abhängig.

GERKEN u. JUDY (1976) u.a. beschreiben, daß nach ihren Erfahrungen entsprechend dem alten Pflüger'schem Zuckungsgesetz, monophasische kathodische Strompulse von ca. 0.3 ms Dauer niedrigere Schwellenwerte besitzen als anodische oder biphasische Stimuli. Weiterhin argumentieren sie für die Verwendung von möglichst einfachen Reizmustern zur Erzielung von einfachen, leichter interpretierbaren neuronalen Aktivitäten.

Die Anwendung von Reizstrompulsen hat zudem den Vorteil, daß sich bei Kenntnis der Elektrodengeometrie, die Belastung des Gewebes bei Reizung abschätzen läßt, wodurch man lokale Schädigungen vermeiden kann (siehe auch Abschätzungen FELLNER (1982) bzgl. Strompulsen und deren Gewebebelastung).

Die Elektrostimulation des Hörorgans im Bereich des Mittelohrraumes wurde mit denselben Elektroden durchgeführt mit denen auch die Ableitung von Potentialen auf akustische Reizung hin erfolgte. Es werden auch die gleichen Elektrodenplatzierungen vorgenommen. Das hat den Vorteil, daß zunächst anhand der Ergebnisse aus Kapitel 3 die korrekte Positionierung bestätigt werden kann bzw. pathologische Veränderungen der Innenohrfunktion registriert werden können. Zur Elektrostimulation werden rechteckförmige monopolare Strompulse von 0.5 ms Dauer und stufenlos variabler Stromstärke (0-500 μ A) angelegt. Die Ableitung der evozierten Antwortpotentiale erfolgt vom primären akustischen Cortex. Nachdem die Registrierung von akustisch wie auch elektrisch evozierten Potentialen an den gleichen Orten erfolgt, ist ein direkter Vergleich der beiden völlig unterschiedlichen Reizformen möglich.

4.1 Elektrostimulation am runden Fenster

4.1.1 Abhängigkeit der Schwellenstromstärke von der Polarität des Stromreizes

Die Elektrostimulation am runden Fenster wird mit den gleichen Elektroden vorgenommen, die in Kapitel 3.2 zur Ableitung von akustisch evozierten Potentialen verwendet wurden; auch deren Positionen bleiben gleich. Die elektrisch evozierten Antwortpotentiale werden mit einer chronisch in A1 implantierten Ableitelektrode registriert (s. Kap. 3.1). Abhängig von der Polarität des Strompulses waren unterschiedliche Schwellenstromstärken zur Auslösung einer corticalen Antwort festzustellen. In Abb.10 ist dies für eine beliebige aber feste Stromstärke wechselnder Polarität dargestellt.

Eine niedrigere Schwellenstromstärke wird demnach erreicht, wenn der negative Ausgang des Stromreizgerätes mit der Elektrode am Rand des runden Fensters verbunden ist. Für diesen Fall ist hier mit $400 \mu\text{A}$ Reizstrom schon nahezu die Sättigungsstromstärke erreicht, die zu keinem weiteren Zuwachs der Antwortamplitude mehr führt. Bei entgegengesetzter Polarität ist die Reizschwelle gerade überschritten.

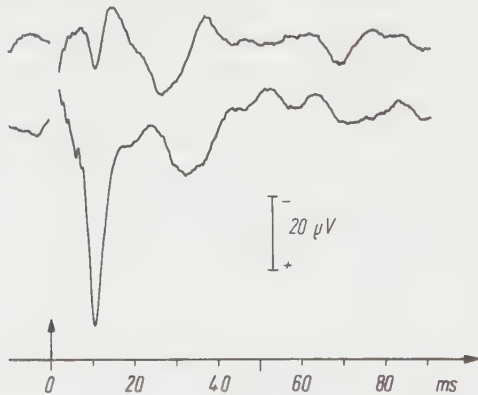


Abb.10 Corticale Antworten nach elektrischer Stimulation am runden Fenster

oben: Polung Membran des runden Fensters negativ
Rand des runden Fensters positiv
unten: Polung Membran des runden Fensters positiv
Rand negativ

(Reiz: $400 \mu\text{A}$ / 0.5 ms Dauer)

Die dafür benötigten Stromstärken sind keine absoluten Werte. Sie variieren mit erneutem Anlegen der Elektroden an den gleichen Positionen. Es ist weiterhin klar ersichtlich, daß abhängig von der Polung der Reizelektroden die späten Komponenten (z.B. zwischen 15 und 30 ms Latenz) deutlich verschieden sind. Die P_1 -Welle bei ca. 10 ms ist in sämtlichen Antworten enthalten. Es ist zu vermuten, daß P_1 als On-Effekt das Ein-

treffen eines akustischen Ereignisses signalisiert, während die Feinanalyse später erfolgt. Vermutlich werden je nach Polarität des Reizes auch unterschiedliche Strukturen erregt, worauf Unterschiede in der N_2 - P_2 -Welle hinweisen.

4.1.2 Intensitätsabhängigkeit der Potentiale vom Reizstrom

Die aufgezeichneten gemittelten corticalen Potentialantworten sind im wesentlichen von einer positiven (definitionsgemäß nach unten dargestellten) Deflektion mit einer Latenz von ca. 10 ms bestimmt. Diese zeigt eine ausgeprägte Amplitudenabhängigkeit vom Reizstrom. Weiterhin ist zu bemerken, daß die Antwort mit zunehmender Reizstromstärke früher erfolgt. Die Latenzen verkürzen sich dabei in einem Variationsbereich von 1 ms für den dargestellten Meßdurchgang (s. Abb.11).

Der Dynamikbereich der Pulsstromreizung am runden Fenster beträgt hier etwa 9 dB re Schwelle. Die Sättigungsstromstärke ist mit 500 μ A erreicht.

Für den die Reizintensität repräsentierenden corticalen Antwortpotentialanteil P_{10ms} ist die Sättigungscharakteristik in einem Diagramm Abb.11 rechts veranschaulicht. Selbst bei größeren Reizstromstärken als 500 μ A erfolgt kein weiteres Anwachsen der P_{10ms} -Welle.

4.1.3 Äquivalente akustische und elektrische Reizparameter bezüglich gleicher P_1 -Deflektion

Die Ähnlichkeit der elektrisch und akustisch evozierten Potentiale lassen auch entsprechende Reizverarbeitungskorrelate vermuten. Sie legen somit einen Vergleich der einander entsprechenden Reizintensitäten nahe. Von einem vorgegebenen

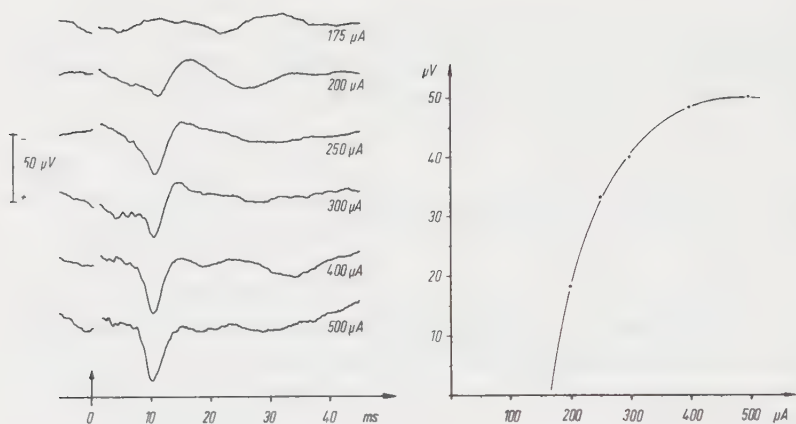


Abb. 11 Intensitätsabhängigkeit der evozierten Potentialantwort von der Reizstromstärke am runden Fenster

links: Gemittelte corticale Potentialantworten, evoziert durch Strompulse am runden Fenster (Rand neg. Membran pos). Mit wachsenden Reizstromstärken vergrößert sich die P_1 -Amplitude bei kürzer werdender Latenz.

rechts: Sättigungscharakteristik der positiven Deflection ca. 10 ms nach dem Reiz. Der Dynamikbereich beträgt etwa 9 dB re Schwelle.

festen Schalldruck der angebotenen Clicks ausgehend, wurde nach der Hälfte der Sweepdauer eines 200 ms Durchlaufs ein zusätzlicher Strompuls variabler Stärke am runden Fenster gesetzt. So konnten in einem Sweep beide Potentialanteile unter identischen Bedingungen cortical abgeleitet und unmittelbar miteinander verglichen werden (s. Abb. 12).

Eine Vertauschung der Reihenfolge von akustischem und elektrischem Reiz im zeitlichen Abstand von 100 ms, hat keinen Einfluß auf die Form der Potentialantwort. Bezüglich des ersten positiven Peaks, der bei elektrischer Reizung etwa 1 ms

früher als bei akustischer Anregung auftritt, entsprechen sich die Reizparameter 185 μA bzw. 60 dBHL, wenn man sich auf gleiche P_1 Antwortamplitude bezieht. Damit befindet man sich im elektrischen Fall in Schwellennähe.

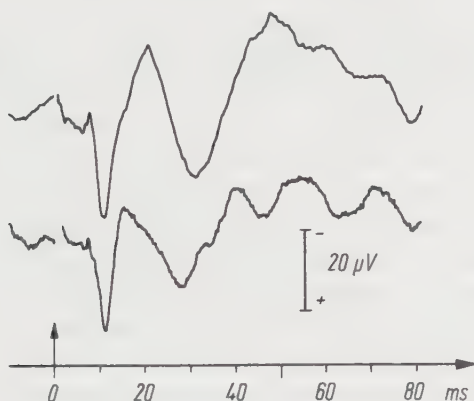


Abb. 12 Vergleich akustisch und elektrisch evozierter Potentiale des primären akustischen Rindenfeldes

oben: Clickevoziertes Potential (60 dB HL, 0.5 ms).

unten: Am runden Fenster elektrisch evoziertes Potential (185 μA , 0.5 ms). Beide Antworten in einem "sweep" aufgenommen.

4.1.4 Ableitung vom Hörnerv; computerunterstützte Reizartefaktelimination

Gewöhnlich ist es aufgrund von Reizeinstreuungen, die in der aufnehmenden Elektrode induziert werden, nicht möglich die Effekte elektrischer Stimulation direkt zu messen, wenn Reiz und Ableitort nahe beieinander liegen (SIMMONS, GLATTKÉ 1972). Sie verwenden einen "acoustic tracer" folgendermaßen: 1-4 ms nach dem Strompuls wird ein Click angeboten. Die Nervenfasern, die schon von dem Puls depolarisiert wurden, befinden sich dann noch in ihrer Refraktärzeit oder Erholungsphase, wenn der Click eintrifft und antworten demnach nicht. Die Reaktion der durch den Puls nicht erregten Nervenfasern wäre jetzt meßbar. Vorausgesetzt ist allerdings, daß durch einen Click alle Nervanteile stimuliert werden.

Im Folgenden wurde versucht, den Reizartefakt zu messen und abzuspeichern, um ihn im darauffolgenden Meßzyklus berücksichtigen zu können und damit das artefaktbefreite Aktionspotential zu erhalten. Wegen der Schwellenstromabhängigkeit der Erregungsfortleitung von der Polarität des Reizes ist es bei Reizung in Schwellennähe möglich für eine Polarität unterschwellig nur den Reizartefakt (= komplexer Spannungsabfall über Gewebe, Einschwingverhalten des Ableitverstärkers), bei Umpolung den Reizartefakt mit additivem Anteil des aufsitzen- den Aktionspotentials zu messen und digital abzuspeichern. Bei nachfolgender Addition der beiden Anteile hebt sich der Artefakt heraus.

Abb. 13 schildert diese Zusammenhänge. Dabei werden während der ersten 0.6 ms nach Reizbeginn keine Meßpunkte aufsummiert und so verhindert, daß die Bereichsgrenze des Computers überschritten wird.

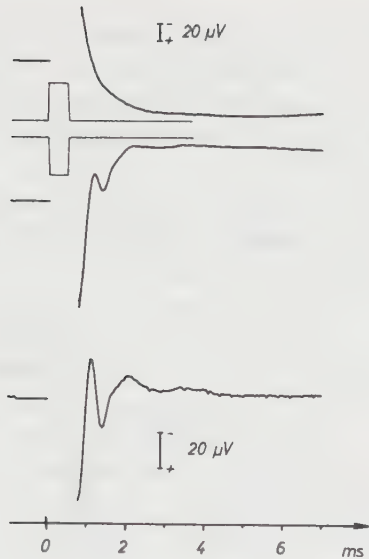


Abb.13 Vom Hörnerv abgeleitete Potentiale bei elektrischer Stimulation am runden Fenster

- oben: positive Reizpolarität führt zu keiner Erregung, nur der Reizartefakt wird registriert.
mitte: negative Reizpolarität führt zur Erregung des Nerven. Registrierung von Nervaktionspotential und Artefakt.
unten: Eine Addition führt zu Eliminierung des Reizartefakts (Reiz 400 μA , 0.5 ms).

4.2 Elektrostimulation des Hörnerven

4.2.1 Bestimmung der Schwellenstromstärke

Für die linear angeordnete 4-fach Elektrode werden für verschiedene Elektrodenpaare unterschiedliche Schwellenstromstärken bestimmt. Die Elektrodenzuordnung ist auf Lücke gewählt, so daß die jeweils übernächsten ein Elektrodenpaar bilden. Als Kriterium für den Reizerfolg werden wie in Kap.4

die rechnergemittelten evozierten Antwortpotentiale betrachtet. Die ermittelten Schwellenstromstärken betragen für eine Pulsdauer von 0.5 ms und einer Interstimuluszeit von 200 ms für die beiden Elektrodenanordnungen 15 μ A bzw. 40 μ A.

Den unterschiedlichen Schwellenwert der beiden Elektrodenpaare konnte die nachfolgende Sektion erklären, bei der man feststellte, daß im Fall der höheren Schwelle die entsprechende Gegenelektrode umgebogen und damit der Abstand der Elektroden gegeneinander vergrößert war. Mit wachsender Entfernung der Elektroden voneinander rechnet man allgemein mit einem höheren Schwellenwert, da dann größere Gewebsbezirke durchströmt werden und so die erforderliche lokale Stromdichte in der unmittelbaren Umgebung der erregbaren Nervstrukturen erst bei höheren Werten erreicht wird (TONNDORF, 1976). Als weiteres ergab die Sektion die relative Lage der Elektrodenanordnung zu etwa 35 Grad bezogen auf den Längsverlauf des Hörnerven.

4.2.2 Abhängigkeit der corticalen Potentialmuster vom Reizstrom

Mit wachsendem Reizstrom nimmt auch die Amplitude der cortical evozierten Potentiale zu. Dabei scheint der P_1-N_2 -Komplex nach dem Reiz - dieser markiert sich selbst durch einen kleinen Reizeinbruch - wesentlich die Reizintensität zu repräsentieren.

In Abb. 14 links ist dies für eine Elektrodengruppierung gezeigt. Das Diagramm rechts veranschaulicht die Abhängigkeit von entsprechend ausgemessenen "Peak-to-Peak" Werten. (Diese

Bewertung wurde aufgrund der Amplitudengröße des Rauschanteils vorgenommen, der als Fehlerbalken angegeben ist). Der verhältnismäßig kleine Dynamikbereich (bis zum Beginn der Sättigung) beträgt 5 dB re Schwelle, was mit auf den vergrößerten Elektrodenabstand dieses speziellen Elektrodenpaares zurückzuführen ist (siehe oben). In vergleichbarer Anordnung wurden schon über 10 dB Dynamikumfang erreicht (FELLNER, 1982).

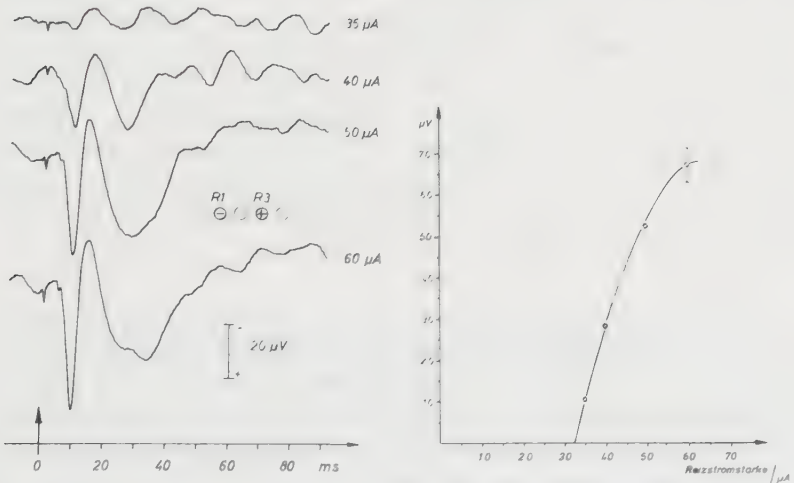


Abb.14 Intensitätsabhängigkeit der cortical abgeleiteten Potentiale bei Elektrostimulation des Hörnerven.

links: Cortikale Antwortpotentiale für 4 verschiedene Stromstärken (Reizelektrode 1 negativ, Reizelektrode 3 positiv).

rechts: Abhängigkeit der P₁-N₂-Amplitude von der Reizstromstärke.

4.2.3 Abhängigkeit der corticalen Potentialmuster vom Reizort

Für die beiden Reizelektrodenpaare R1/R3 bzw. R2/R4 erhält man bei unterschiedlichen Reizstromstärken gleiche P_1 - N_2 -Antwortamplituden. Der Grund liegt vermutlich in den unterschiedlichen Elektrodenabständen, die im Fall des größeren Abstands einen größeren Reizstrom erfordern. Interessant ist die Tatsache, daß sich für die unterschiedlichen Elektrodenpaare verschiedene Reizstromstärken finden lassen deren Potentialantworten sich im frühen P_1 - N_2 -Antwortkomplex einander vollkommen entsprechen, während ihre unterschiedliche Elektrodenplatzierung im Hörnerv sich in der nachfolgenden P_2 -Welle offenbart (Abb.15). Die Zunahme der P_1 - N_2 -Amplituden ist für beide Elektrodenpaare bei Erhöhung der Reizstromstärke um jeweils 10 μ A trotz der unterschiedlichen Schwelle gleich. Nur die Latenzverkürzung der N_2 -Welle für R2-/R4+ weist auf die niedrigere Schwelle dieser Konfiguration hin.

Eine Überlagerung der beiden Antwortpotentialmuster veranschaulicht mit dem schraffierten Bereich die sich unterscheidenden Anteile für einen ausgezeichneten Ableitort im primären akustischen Cortex. Aufgrund der Ableitelektrorendimensionierung handelt es sich dabei um ein Summenaktionspotential von einem kleinen Areal der Neuronenaktivität, das aber schon die Verschiedenartigkeit der Reizelektrodenpositionen im Hörnerv dokumentiert. Der geringfügige Unterschied könnte sich bei anatomischer Betrachtung der Anordnung der Organisation der Fasern des Hörnerven ergeben. In der Achsenrichtung betrachtet entspricht der Faszikelanteil und die tonotope Zuordnung des n. acusticus der Katze dem spiraligem Aufbau der Cochlea.

Bei einer einheitlichen Elektrodeneinstichtiefe ist es demnach wahrscheinlich, daß strukturell relativ eng benachbarte Nervbezirke bei der Reizung beeinflusst werden. Das trifft besonders für die Einstichrichtung der Elektrodenanordnung

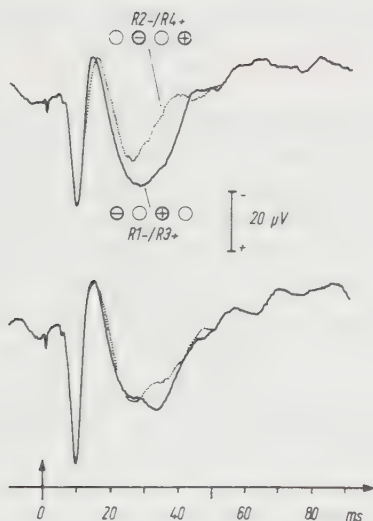


Abb.15 Elektrische Pulsstimulation des Hörnerven mit Vierfachelektrode. (Reizelektroden durch Kreise schematisiert, Pulsdauer jeweils 0.5 ms).

Durchgezogene Kurven: Stimulation des Elektrodenpaares R1-/R3+ mit 50 µA (oben) und 60 µA (unten).

Gepunktete Kurven: Stimulation des Elektrodenpaares R2-/R4+ mit 15 µA (oben) und 25 µA (unten) führt zu unterschiedlichen Potentialformen im Bereich von 20 - 40 ms, bei absolut gleichem P_1 .

im spitzen Winkel zum Längsverlauf des Hörnerven zu, wobei man sich im Idealfall einen Nervfaszikel in einiger Entfernung rechts und links von einer Elektrode berührt vorstellen kann.

4.3 Elektrostimulation mit einer Elektrode an der medialen Wand der Cochlea

In Anlehnung an die Vorgehensweisen der Elektrococchleographie und der Einbettung von Elektroden in die an ausgezeichneten Stellen der medialen Cochleawandung angebrachten Bohrungen (BANFAI, 1981), werden im Bereich des Übergangs zwischen der ersten und zweiten Windung orientierende Reizschwellenbestimmungen vorgenommen. Der Zugang zum Reizort ist einerseits von der unvollständigen knöchernen Trennwand des Mittelohrraumes der Katze beschränkt, zum anderen durch die Einsichtmöglichkeit und dem benötigten Freiraum beim Dünnschleifen des die häutige Schnecke bedeckenden Knochens.

Zunächst wird eine Elektrode auf die den Knochen bedeckende Schleimhaut im Bereich der Projektion des Übergangs der Basalwindung auf die zweite Windung aufgelegt. Mit 390 μA ist die Schwellenstromstärke zur Auslösung einer kortikalen Antwort erreicht. Die Gegenelektrode befindet sich am knöchernen Rand des fenestra cochleae. Das Trockenhalten der Elektrodenumgebung ist im folgenden problematisch. Die Amplitude des Reizeinbruchs wächst offensichtlich mit größer werdender aktiver Elektrodenoberfläche. Diese wird mit zunehmender Feuchte in der Elektrodenumgebung größer.

Nach flächigem Abtragen des Knochens unter Kühlung mit phys. Kochsalzlösung und Sichtkontrolle nach jedem "Darüberwischen", schimmert der Innenohrraum dunkel durch die dünner werdende Knochenlamelle. Eine jetzt vorgenommene Reizstromschwellenbestimmung ergibt einen Wert von 520 μA .

Im nächsten Schritt kann der, das häutige Labyrinth bedeckende, Knochen auf einer Fläche von ca. 1.5 mm² vollständig entfernt werden, ohne die jetzt sichtbar werdenden Blutgefäße

(regio stria vascularis) zu verletzen. Die Schwellenstromstärke wird nun zu 400 μ A bestimmt.

Bei den letzten Messungen ist ein übergroßer Reizeinbruch zu vermerken, sodaß die Ergebnisse keinen Rückschluß auf die Amplitudenverhältnisse der corticalen Potentiale zulassen, da die Bereichsgrenzen des Arbeitsspeichers durch die Aufsummierung des Reizartefakts überschritten werden, bevor der Meßzyklus (normalerweise 50 Messungen) abgeschlossen ist. Deshalb kann nur die Form der Potentialantworten, nicht aber die Amplitude beurteilt werden.

Von entsprechenden Implantaten an Menschen, wobei die Elektroden mit Fibrinkleber abgedichtet wurden (BANFAI, HORTMANN, WUSTROW, 1981) sind Schwellen von 2-40 μ A bekannt.

Völlig ertaubten Patienten können durch Elektrostimulation akustische Sensationen vermittelt werden (u.a. SIMMONS, HOUSE, BURIAN, CHOUARD, BANFAI, CLARK). Dazu bieten sich Stimulationsorte an, die mit bewährten HNO-Operationstechniken vom Mittelohrraum aus erreichbar sind und für eine chronische Implantation von Elektroden geeignet erscheinen. Wie erste histologische Untersuchungen einer implantierten Scala tympani Elektrode am Menschen (JOHNSSON, HOUSE und LITHICUM jr.), sowie tierexperimentelle Untersuchungen (LEAKE-JONES und REBSCHER, PFINGST, SUTTON, MILLER und BOHNE (1981), PFINGST und SUTTON (1983), SPOENDLIN, SCHINDLER und MERZENICH (1974), WALSH und LEAKE-JONES (1982), WACHSMUTH, (1984)) gezeigt haben, sollten bei der chronischen Elektrodenplatzierung die Peri- und Endolymphräume des Innenohres respektiert werden, um Komplikationen wie Verknöcherung, Fistelbildungen oder retrograde Nervdegeneration zu vermeiden.

Stimulationsorte wie die mediale Cochleawand, das runde Fenster oder direkt der Hörnerv erfüllen diese grundsätzlichen Voraussetzungen. Welche Strukturen von den verschiedenen Stimulationsarten aus letztlich erregt werden, ist bisher unklar.

Ein Vergleich der verschiedenen Elektrodenplatzierungen am gesunden Hörorgan des Menschen ist aus ethischen Gründen abzulehnen und zudem experimentell schwerlich durchführbar - hätte aber, sieht man von prälingualer Taubheit ab, den Vorteil der sprachlich konventionellen Charakterisierung der vermittelten Sinneseindrücke.

Im Tierversuch ist es möglich evozierte Potentiale vom primären akustischen Cortex abzuleiten. Diese Potentiale stellen

nur ein Korrelat der Empfindung dar (KEIDEL 1962), Rückschlüsse können beim Tier nur bedingt erfolgen. Sicher bestimmt werden können jedoch die Schwelle und der dynamische Bereich der Stimulation. Die Schwelle am Nerv wurde mit $32 \mu\text{A}$ bei einem 0.5 ms langen Puls bestimmt, der dynamische Bereich lag bei 6 dB (Abb. 14). Diese Werte wurden bei bipolarer Stimulation erhalten. Die positive Elektrode, die sich hier ebenfalls im Nerv befindet, führt zu einer starken Bündelung des Feldes, sodaß ein wesentlich geringerer Teil des Nervquerschnittes die für eine Stimulation erforderliche Stromdichte erhält (FINKENZELLER und FELLNER, 1984). Auf die möglicherweise unterschiedliche Wirkung von kathodischen und anodischen Pulsen auf das nervöse Gewebe weist auch GERKEN besonders hin, bei bipolarer Reizung wirkt eine Elektrode als Kathode und die andere als Anode.

Mit einer anderen Elektrodenlage wurde eine Schwelle von $15 \mu\text{A}$ erhalten in Übereinstimmung mit Messungen von FELLNER (1982) und FELLNER, FINKENZELLER, KEIDEL (1984).

Neben der Bestimmung von Schwelle und Dynamikbereich kann mit evozierten Potentialen eine selektive Stimulation von Teilen des Hörnerven nachgewiesen werden. Interessant ist hier der Befund, daß verschiedene Elektrodenplatzierungen, abgesehen von einer unterschiedlichen Schwellenstromstärke bei den frühen Komponenten bis zu ca. 20 ms nahezu gleiche Antworten liefern, in den späteren Wellen jedoch deutliche Unterschiede zeigen. Dies legt nahe, in den ersten "peaks" praktisch einen On-Effekt zu sehen, der offensichtlich von allen Teilen des Nerven gleichermaßen ausgelöst wird.

Bei Stimulation des runden Fensters liegt die Schwelle mit $185 \mu\text{A}$ eine Zehnerpotenz höher, wie dies auch am Menschen gefunden wird. Eindeutig konnte gezeigt werden, daß am Rand des

runden Fensters die niedrigste Schwellenstromstärke erforderlich ist und von hier aus offensichtlich die Strompfade an die Nervendigungen führen. Bei Reizung der Fenstermitte mit einem negativen Puls gegen den positiven Rand wurde nur ein sehr kleines Potential im Vergleich zur umgekehrten Polung evoziert (Abb.10). Dieser Befund bestätigt auch elektrophysiologisch die Wahl der Nische des runden Fensters als Stimulationsort, der sich aus Befestigungsgründen ebenfalls anbietet (BURIAN et al., 1984, GUNDERSEN et al. 1984)

Durch Stimulation der medialen Cochleawand konnten ebenfalls cortical Potentiale evoziert werden. Die hohe Schwelle von 390 μ A, die nach Dünnschleifen des Knochens auf 520 μ A anstieg, ist mit Sicherheit auf die feuchte und damit kurzschließende Elektrodenumgebung zurückzuführen. Um Schwellen im Bereich weniger Mikroamperes zu erhalten (BANFAI, 1979) wäre eine völlige Trocknung des Reizgebietes erforderlich was im akuten Versuch nicht erreicht werden kann.

Im Hinblick auf die prothetische Reizung des auditiven Systems von durch Innenohrschaden ertaubten Patienten wurden an der Katze drei mögliche Stimulationsorte des Mittelohrraumes - die Cochlea, das runde Fenster und der Hörnerv - mit elektrischen Strompulsen gereizt. Die objektive Bewertung des Reizerfolgs geschieht durch die Aufzeichnung der cortical evozierten Potentialantworten von chronisch implantierten Elektroden im primären akustischen Hirnrindenfeld A1.

Es konnte bestätigt werden, daß die frühen Antworten von der Anästhesie unabhängig sind. Für diese Komponenten mit Latenzen bis zu 30 ms konnte der Vergleich der verschiedenen elektrischen Stimulationsorte im akuten Versuch durchgeführt werden. Durch eine geeignete Gestaltung des Versuchsablaufs wurde erreicht, daß die funktionelle Integrität der zu stimulierenden Strukturen so lang als nötig aufrechterhalten blieb. Zunächst wurden nach Clickstimulation Potentiale am runden Fenster, Hörnerv und Cortex abgeleitet. Dabei konnte anhand der corticalen Referenzpotentiale gezeigt werden, daß die Platzierung der Elektroden im Mittelohr ohne Einfluß auf den prinzipiellen Verlauf der clickevozierten Potentialmuster bleibt.

Am runden Fenster ließ sich das Summenaktionspotential aufgrund unterschiedlicher Amplituden- und Latenzcharakteristika bei verschiedenen Reizamplituden in Mikrophonpotential und Nervenaktionspotential aufspalten. Bei Variation des Ortes der Gegenelektrode veränderte sich lediglich die Potentialamplitude bei gleichbleibender Potentialform. Nach Clickstimulation war bei bipolarer Ableitung mit zwei im Nerven platzierten Elektroden keine meßbare Potentialantwort zu erhalten. Im Gegensatz dazu mißt man bei unipolarer Ableitung gegen eine indifferentere Elektrode z.B. im m. temporalis ein deutliches Re-

aktionspotential, woraus geschlossen werden kann, daß der Nerv in dem entsprechenden Abschnitt synchron bzw. gleichmäßig erregt ist. Die Antworten nach Reizung des Hörnerven mit Strompulsen unterscheiden sich nur geringfügig von den clickevozierten Potentialen. Bei elektrischer Strompulsstimulation ist der Dynamikbereich auf ca. 9 dB beschränkt. Die Potentialamplitude bei Sättigung im elektrischen Fall entspricht der extrapolierten Potentialgröße bei 100 dB re HL und akustischer Stimulation. Die Stimulation verschiedener, eng benachbarter Elektroden im Hörnerv äußert sich in Unterschieden der corticalen Potentialantwort im Zeitbereich von 20 bis 30 ms nach dem Reiz bei gleichen frühen Anteilen. Trotz des mit dem geringen Abstand von Reiz- und Ableitelektrode verbundenen großen Reizeinbruchs konnte nach Elektrostimulation des runden Fensters ein Aktionspotential vom Hörnerven mit einer Latenz von < 0.75 ms gemessen werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- Banfai, P., Hortmann, G., Kubik, S., Wustrow, F.:
Cochlear Implant mit Multielektroden ohne Eröffnung der
Innenohrräume. Laryngol Rhinol 58, 526-534 (1979)
- Banfai, P., Hortmann, G., Wustrow, F., Kubik, S., Zeisberg, B.:
Meßdaten und psycho-akustische Auswertung mit 8-Kanal Hör-
prothese. HNO 29, 22-26 (1981)
- Burian, K., Hochmair, E., Hochmair-Desoyer, I.J., Lessel, M.R.:
Electrical Stimulation with Multichannel Electrodes in
Deaf Patients. Audiol 19, 128-136 (1980)
- Burian, K., Eisenwort, B., Hochmair, E.S., Hochmair-Desoyer, I.J.:
Clinical Experiences with the "Vienna Cochlear Implant".
Adv. Audiol. 2, 19-29 (1984)
- Chouard, C.H., MacLeod, P.:
Implantation of Multiple Intracochlear Elektrodes for
Rehabilitation of Total Deafness. Preliminary Report.
Laryngoscope 86, 1743-1751 (1975)
- Clark, G. M, et al.:
A Multiple Electrode Cochlear Implant. J. Laryngol. Otol. 91,
935-945 (1977)
- Dillier, N.:
Entwicklung und klinische Evaluation einer Gehörprothese
für sensorisch taube Patienten basierend auf der elektri-
schen Stimulation des achten Nerven. Dissertation, Zürich
(1978)

Fellner, E.:

Elektrostimulation des Hörnerven der Katze mit chronisch
implantierten Elektroden.

Dissertation, Erlangen (1982)

Fellner, E., Finkenzeller, P., Keidel, W.D.:

Assessment of Electrical Stimulation by Evoked Potentials.

Adv. Audiol. 1, 53-65 (1984)

Finkenzeller, P.:

Die Mittelung von Reaktionspotentialen. Kybernetik 6, 22-44
(1969)

Finkenzeller, P.:

Hypothese zur Schallcodierung des Innenohres. Habilitations-
schrift, Erlangen (1973)

Finkenzeller, P., Thumfart, W., Fellner, E.:

Langzeitimplantation von Elektroden zur Elektrostimulation
des N. acusticus im Tierexperiment. Arch. Otorhinolaryngol.
223, 301 - 303, (1979 a)

Finkenzeller, P., Thumfart, W., Fellner, E.:

Encoding Process of Speech Sounds in the Auditory System.
In: Hearing Mechanisms and Speech, (Eds.): O. Creutzfeld,
H. Scheich, Chr. Schreiner, Springer Verlag (1979 b)

Finkenzeller, P., Fellner, E.:

Inhibition in Relation to Monopolar and Bipolar Stimula-
tion of the Auditory Nerve in the Cat.

Adv. Audiol. 1, 65 - 69 (Karger, Basel, 1984)

- Goldstein jr., M.H., de Ribaupierre, F., Yeni-Komshian, G.H.:
Cortical Coding of Periodicity Pitch. In: Physiology of the
Auditory System, (Hrsg.): M.B. Sachs. National Educational
Consultants, Baltimore, Maryland. (1971)
- Gundersen, T., Garcia, E.R., Randa, J.:
Extracochlear Electric Stimulation
- House, W. F., Bode, D.L., Berliner, K.I.:
The Cochlear Implant: Performance of Deaf Patients. Hearing
Instruments 32, 13-18 (1981)
- Johnsson, L.-G., House, W.F., Lithicum, F.H.:
Otopathological Findings in a Patient with Bilateral Cochlear
Implants. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 91 (Suppl.91), 74-89
(1982)
- Kallert, S.:
Telemetrische Mikroelektrodenuntersuchungen am Corpus genicu-
latum der wachen Katze. Habilitationsschrift, Erlangen (1974)
- Keidel, W.D.:
Elektronisches Rechenwerk zur Mittelwertsbildung statistisch
streuender periodischer bioelektrischer Potentiale. Z Biol 111,
54-66 (1961)
- Keidel, W.D.:
Tuning Between Central Auditory Pathways and the Ear.
IEEE-Trans. on Mil. Electronics, 1049-7, 131-143 (1963)
- Keidel, W.D., Zöllner, F.:
Gehörvermittlung durch Erregung des N. acusticus. Arch Ohr-
Nas- Kehlk- Heilk. und Hals- Nas- Ohrenheilk. 181, 216-223
(1963)

Keidel, W.D.:

Physiologie der Hautsinne. Handbuch der Dermatologie,
(Ed.): A. Marchionini Springer Verlag, Heidelberg (1963)

Keidel, W.D.:

Quantitative Korrelation zwischen objektiver und subjektiver Sinnesphysiologie. In: Kybernetik - Brücke zwischen den Wissenschaften Umschau Verlag Frankfurt, 37-43 (1964)

Keidel, W.D.:

Information Processing by Sensory Modalities in Man. In: Cybernetic Problems in Bionics, (Eds.): H.L. Oestreicher, D.R. Moore, Gordon & Breach, New York (1968)

Keidel, W.D.:

Optische und akustische Zeichenerkennung beim Menschen. Naturwissenschaftliche Rundschau 23, 491-498 (1970)

Keidel, W.D.:

Sinnesphysiologie, Teil I, in: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie. Springer Verlag, Berlin (1971)

Keidel, W.D.:

The Cochlear Model in Skin Stimulation. In: Proceed Conf. in Vibrotactile Communication, Psychonomic Society, Austin (1974)

Keidel, W.D.:

Physiologie des Gehörs. in: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie. Thieme Verlag (1976)

Keidel, W.D.:

The Physiological Background of the Electric Response Audiometry. In: Handbook of Sensory Physiology, (Eds.): W.D. Keidel, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1976)

Keidel, W.D.:

Neurophysiological Requirements for Implanted Cochlear Prosthesis. Acta Otolaryngol 87, 163-169 (1979)

Keidel, W.D.:

Neurophysiological Requirements for Implanted Cochlear Prosthesis. Audiology 19, 105-127 (1980,a)

Keidel, W.D.:

Physiologisch-akustische Grundlagen des menschlichen Sprachverständnisses. Audiologische Akustik 19, 172-192, 228-235 (1980,b)

Keidel, W.D.:

Physiological Background of Hearing Prosthesis. In: Neuronal Mechanisms of Hearing, 389-410, (Eds.): J. Syka, L. Aitkin, Plenum Publishing Corp. (1981)

Kiang, N.Y.S., Moxon, E.C.:

Tails of Tuning Curves of Auditory-Nerv Fibers. J. Acoust. Soc. Am. 55, 620-630 (1974)

Klinke, R., Hartmann, R.:

Physiologische Grundlagen einer Hörprothese. Arch. Otorhinolaryngol. 223, 77-137 (1979)

Leake-Jones, P.A., Rebscher, S.J.:

Cochlear Pathology with Chronically Implanted Scala Tympani Electrodes. Ann. of the New York Academy of Sciences 405, 203-223 (1983)

Lullies, H.:

Erregung und Erregungsleitung: Nervenphysiologie, In: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie. (Hrsg.): W.D. Keidel, Thieme Verlag (1973)

Meikle M. B., Gillette R. G., Godley F. A.:

Comparison of Electrically and Acoustically Evoked Responses in the Auditory Cortex of the Guinea Pig: Implications for a Cochlear Prosthesis. Tr. Am. Acad. Ophth. & Otol. 84, 183-191 (1976)

Merzenich, M. M., Schindler, D.N.:

Feasibility of Multichannel Scala Tympany Stimulation. The Laryngoscope, 11, 1887-1893 (1974)

Merzenich, M.M., Knight, P.L., Roth, G.L.:

Representation of Cochlea within Primary Auditory Cortex in the Cat. J. Neurophysiol. 38, 231-241 (1975)

Merzenich, M.M., Michelson, R.P., Petit, C.R., Schindler, R.A., Reid, M.:

Neural Encoding of Sound Sensation Evoked by Electrical Stimulation of the Acoustic Nerve. Ann. Otol. Rhinol. Laryng. 82, 486-504 (1976)

Merzenich, M.M., Anderson, J.H. Middlebrooks J.H.:

Functional and Topographic Organisation of the Auditory Cortex. In: Hearing Mechanisms and Speech, (Eds.): O. Creutzfeld, H. Scheich, Chr. Schreiner, Springer Verlag (1979)

Michelson, R.P.:

An Electrical Cochlear Prosthesis for Profound Sensory Deafness. Clinical results, Ecerpta Medica 276, 1-2 (1973)

Pfingst, B.E., Sutton, D., Miller, J.M., Bohné, B.A.:

Cochlear Implant: Relations of Psychophysical Measures to Histological Findings. Acta Oto-laryng. 92, 1-13 (1981)

Pfingst, B.E., Sutton, D.:

Relation of Cochlear Implant Function to Histopathology in Monkeys. Ann. of the New York Academy of Sciences 405, 224-239 (1983)

Ranke, O.F., Keidel, W.D., Weschke, H.G.:

Die zeitlichen Beziehungen zwischen Reiz und Reizfolgestrom (Cochleaeffekt) des Meerschweinchens. Z. Biol. 105, 380-392 (1953)

de Ribaupierre, F., Goldstein jr., M.H., Yeni-Komshian, G.:

Cortical Coding of Repetitive Acoustic Pulses. Brain Res. 48, 205-225 (1972)

Rohen, J.W.:

Funktionelle Anatomie des Nervensystems. Schattauer Verlag (1974)

Schindler, R.A., Merzenich, M.M.:

Chronic Intracochlear Electrode Implantation: Cochlear Pathology and Nerve Survival. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 83, 202-216 (1974)

Simmons, F.B.:

Electrical Stimulation of the Auditory Nerve in Man. Arch. Otolaryngol. 84, 24 - 76 (1966)

Simmons, F.B., Glattkke, T.J.:

Comparison of Electrical and Acoustical Stimulation of
of the Cat Ear. Ann Otol 81, 731-738, (1972)

Simmons, F.B.:

Electrical Stimulation of the Auditory Nerve in Cats
Long Term Electrophysiological and Histological Results.
Ann. Otol. 88, 533 - 539 (1979)

Spoendlin, H.:

Retrograde Degeneration of the Cochlear Nerve. Acta Oto-
laryngol. 79, 266-275 (1975)

Wachsmuth, C.:

Comment in Round Table A, Electrode Fabrication Techniques,
Long-Term Electrode Performance and Tissue Tolerance.
Round Table Discussions on Artificial Auditory Stimulation,
A17, A19, A21, EUR-Report (1984)

Walsh, S.M., Leake-Jones, P.A.:

Chronic Electrical Stimulation of Auditory Nerve in Cat:
Physiological and Histological Results. Hearing Res. 7,
281-304 (1982)

Woolsey, C.N.:

Organisation of Cortical Auditory System. In: Sensory Com-
munication, (Ed.): W.A. Rosenblith, Cambridge, Mass. (1959)

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. W.D. Keidel, der mit der großzügigen Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut die Grundvoraussetzung zum Entstehen dieser Arbeit einbrachte.

Herzlichst bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. P. Finkenzeller für die Themenstellung und zahlreiche Ratschläge sowie Diskussionen.

Dank gebührt weiterhin meinem langjährigen Freund Dr. med. Dipl. Phys. E. Fellner, der mich in die Versuchstechnik einführte und stets Zeit zu einer Besprechung erübrigte.

Frl. Brosch verdanke ich das ausgezeichnete Bildmaterial und die lesbare Form der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 20. April 1950 wurde ich, Claus Franz S p e r l , als erster von zwei Söhnen der Eheleute Franz und Herta Sperl in Windsheim geboren. Ab 1956 besuchte ich die dortige Grundschule, von wo ich im September 1960 in das Steller Gymnasium Bad Windsheim überwechselte, um dort im Juni 1969 die Reifeprüfung abzulegen.

Anschließend leistete ich den 15 monatigen Grundwehrdienst ab.

Im Wintersemester 1970/71 begann ich mit dem Studium der Elektrotechnik an der Friedrich Alexander Universität in Erlangen, das ich im Dezember 1976 mit dem Diplom abschloß. Während der Diplomarbeit nahm ich im Wintersemester 1976 das Studium der Zahnmedizin auf.

Im August 1979 heiratete ich die Kinderkrankenschwester Magdalena Morschl. Sie schenkte uns am 8. April 1981 das Töchterlein Julia Andrea.

Die zahnärztliche Prüfung legte ich im August 1982 ab, der die Bestallung zum Zahnarzt am 10. September 1982 folgte.

Im November/Dezember war ich als studentische Hilfskraft am I. Physiologischen Institut tätig.

Seit dem 1. Januar 1983 bin ich als Assistenzzahnarzt in freier Praxis beschäftigt.

Druck: Copy Center 2000
Obere Karlstraße 30
8520 Erlangen